Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Pharmakologische Studien

über

einige neuere chemische Körper.

Dissertation

bei der

Meldung zum Doctorexamen

der medicinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt

im Mai 1893

von

Walter Georg Esch

aus Bendorf.

BONN

Druck von Ernst Heydorn.

Meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547419_0128

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Untersuchungen über das pharmakologische Verhalten einiger neuerer chemischer Körper, die teils noch gar nicht, teils nur wenig in dieser Beziehung geprüft worden sind.

Ich begann meine Untersuchungen mit einem Körper, der in der Chemie schon lange bekannt ist, merkwürdiger Weise aber bisher noch keine biologische Prüfung gefunden hat. Es ist das im Jahre 1861 im chemischen Institut zu Göttingen zuerst dargestellte Aribin. Auf Anregung von *von Martius* liess *Wöhler* durch *R. Rieth* die Rinde des brasilianischen Baumes Arariba rubra untersuchen. Das aus ihr dargestellte Alkaloid wurde Aribin genannt. Es hat die Formel $C_{23}H_{20}N_2 + 8H_2O$ und ist eine Nitrilbase.

Es löst sich erst in 7762 Teilen Wasser von 23° C., ist dagegen in Alkohol sehr leicht löslich. In Aether löst es sich ebenfalls, jedoch mit Ausnahme seines salzsauren Salzes. Beim Erhitzen sublimiert es ohne Zersetzung und schmilzt bei 229° C.

Das reine Aribin krystallisiert in zwei Formen. In der einen Form bildet es vierseitige glatte Hohlsäulen, die stark lichtbrechend sind, das Wasser jedoch schnell verlieren und dann weiss und undurchsichtig werden.

Die andere wasserfreie Form zeigt grössere, schmutziggelbe Krystalle mit eingetieften Flächen und kleinere

farblose, stark glänzende Kryställchen, die dem rhombischen System angehören. Bei der Untersuchung der Rinde kam ein schöner Farbstoff zu tage, der intensiv fluorescierte.

Dass das Aribin ein echtes Alkaloid ist, zeigen die verschiedensten Fällungsmethoden. Von besonderem Interesse erscheint noch die Abwesenheit des Sauerstoffs. Wir kennen pharmakologisch zwei andere sauerstofffreie Alkaloide, das Coniin und das Nicotin. Beide sind flüssig. Im Aribin haben wir eine sauerstofffreie Pflanzenbase, die im Gegensatz zu jenen fest ist.

Ich verwandte in meinen Versuchen das salzsaure Aribin von der Firma Th. Schuchardt in Görlitz für den Preis von 40 Mark das Gramm bezogen. Es hat die Zusammensetzung $C_{23}H_{20}N_2 \cdot 2\,HCl$, ist von leicht gelblicher Farbe, in Wasser ziemlich löslich, von bitterem Geschmack und erweist sich unter dem Mikroskop als aus wohlgebildeten Prismen und deren Trümmern bestehend. Schon in stärkster Verdünnung erteilt es dem Wasser eine sehr schöne purpurne Fluorescenz. Ob diese Fluorescenz herrührt von dem Farbstoff, den der Entdecker des Aribins erwähnt, oder ob sie dem salzsauren Aribin selbst eigen ist, konnte ich wegen der zu geringen mir zu Gebote stehenden Mengen des Präparates nicht entscheiden. Es hätte nämlich eine mehrmalige Umkrystallisierung angestellt werden müssen, um einen absolut reinen Körper zu bekommen, und das ging wegen der Kostspieligkeit der Substanz nicht an.

Um einigermassen einen Anhalt zu gewinnen für die Identität dieses Präparates mit einem anderen späteren, bestimmte Herr Geheimrat *Binz* den Schmelzpunkt. Das salzsaure Aribin zersetzte sich dabei unter Bräunung, die deutlich bei ungefähr 255° hervortrat und die bei 275° vollkommen beendet war. Der Inhalt

des Röhrchens war ganz verkohlt. Einen Schmelzpunkt besitzt also dieses Präparat überhaupt nicht.

Ueber die pharmakologische Wirkung des Aribins scheint bis heute noch nicht gearbeitet worden zu sein. Das Sammelwerk von *Husemann* und *Hilger*, Die pflanzlichen Stoffe, führt in seiner letzten Ausgabe vom Jahre 1884 das Aribin wohl auf, erwähnt aber Versuche am Tier oder Menschen nicht. Auch die seitherigen Sammelwerke und Centralblätter sprechen nicht davon, so dass ich annehmen muss, dass meine Versuche hierüber die ersten sind.

Ich fand in den Protokollbüchern des pharmakologischen Instituts einige Vorversuche, die Herr Geh. Rat *Binz* bereits vor mehreren Jahren angestellt hatte, und die er mir gütigst zur Publikation überliess; sie hatten den Zweck einer allgemeinen Orientierung und sind diese:

1. Versuch.

Ein Frosch erhielt 10 Uhr 55 Min. 0,01 Aribin in den rechten Oberschenkel injiciert. Nach 2 Minuten wird der Frosch unruhig, streckt sodann das rechte Hinterbein, so dass es horizontal steht; das Bein ist rigide, fühlt sich starr an. 5 Minuten nach der Injection ist die Atmung 88.

In der hinteren Extremität, in die injiciert worden war, ist die Sensibilität erloschen, auf den stärksten Reiz erfolgt kein Reflex. Die Erscheinung ist möglicherweise eine Folge des lokalen Reizes. 11 Uhr 13 Min. ist die Atmung 80.

Es besteht an der Extremität ein sehr starker Krampf, grosse Rigidität in den Gelenken. Der Frosch ist so unbeholfen, dass er bei der Rückenlage nicht wieder in die Bauchlage kommen kann.

2. Versuch.

Um zu untersuchen, ob die Rigidität des Beins hervorgerufen ist durch Einwirkung des Aribins auf die Muskulatur oder die Nerven, wurde bei einem zweiten Frosch der Ischiadicus freigelegt und das Mittel direkt appliciert.

Es zeigten sich die Erscheinungen wie bei Frosch I hier nicht. Sensibilität und Reflexe waren erhalten. Zur Prüfung wurde der elektrische Strom benutzt, sodann wurde der Nerv durchschnitten und die beiden Stümpfe gereizt; auch hier zeigte sich keine Leitungsaufhebung.

Es muss somit obige Erscheinung davon herrühren, dass die Muskulatur afficiert und in eine Art Tetanus versetzt wurde.

3. Versuch.

8./5. 9 Uhr 58 Min. Einem Frosch wurde 0,01 Aribin injiciert. Die Motilität und Reflexerregbarkeit bleibt erhalten. Es scheint aber eine Wirkung auf das Sensorium zu bestehen, denn das Tier ist unbeholfen, bleibt in der Rückenlage liegen.

Die Atmung ist verlangsamt. Das Herz wird um 11.45 freigelegt; es schlägt langsam, wenig kräftig, 32 Aktionen in der Minute.

Der Frosch vermag sich nicht so fortzubewegen wie ein normaler; er sitzt meist auf derselben Stelle.

4. Versuch.

8./5. Einem Kaninchen von 1200 g wurde eine Ohrvene präpariert und um 11.15 0,01 Aribin injiciert. Sofort nach der Injection zeigte sich eine leichte Erregung, im übrigen aber waren keine Erscheinungen zu bemerken. Um 11.20 erhielt das Tier 0,02 g in eine andere Ohrvene. Sofort nach der In-

jection sprang es in einem grossen Satz mehrere Fuss weiter und geriet in starke klonische Krämpfe, die sich über den ganzen Körper ausdehnten. Die Kiefernmuskulatur war ganz besonders ergriffen, das Tier biss in den Fussboden. Bei den Krämpfen vermochte es nicht, sich aufzurichten, sondern lag immer auf einer Seite. Starke Dyspnoe begleitete die Erscheinungen. Um 12 Uhr besteht letztere fort, die übrigen Erscheinungen sind zurückgegangen und die Krämpfe bestehen nicht mehr.

Nachmittags ist das Tier wieder ganz munter.

5. Versuch.

Einem Kaninchen von 1500 g wurde eine Injektion von 0,015 unter die Haut gemacht. Keine Wirkung.

6. Versuch.

14./4. 93. Ein kleiner junger Hund von 1950 g erhält 10.50 0,1 Aribin in 2 ccm lauwarmen Wassers subkutan.

10.54. Das Tier ist erregt, bellt, als ob es hallucinire, gleich danach tritt ein heftiger Anfall von klonisch-tonischen Krämpfen mit Defäkation auf, der ungefähr 1 Minute dauert. Hierauf erhebt sich der Hund wieder, ist etwas gelähmt an den Hinterbeinen, sehr erregt. Er bellt in einem fort und beisst um sich. Um 11 Uhr wird er ruhig.

11.07 erhält er wiederum 0,1 in 5,0 Wasser subkutan.

11.15 erneuter Krampf.

11.28 dasselbe. Die Krämpfe sind keine Erstickungskrämpfe, da sie auch am Facialis sehr stark sind, und da die Atmung während derselben nicht aufhört.

Von da an liegt das Tier ruhig mit steifen Hinterbeinen zitternd auf dem Bauch mit aufrechtem Kopf. Bei Annäherung läuft es ängstlich fort.

Nachmittags ist es wieder vollkommen wohl.

Die Temperatur im Rektum betrug vor Injektion des Aribins 39.2, nach derselben 39.0.

7. Versuch.

Ein kleiner Hund von 1650 g erhält um 11 Uhr 15 Min. 0,05 einer 1 %igen Aribinlösung und springt darauf aussergewöhnlich munter und erregt umher. Plötzlich wird das Tier heftig erregt, bellt stark, beisst um sich, hat offenbar Hallucinationen. Es folgt ein starker Krampfanfall. Aetherisierung beruhigt ihn kurze Zeit. Dann beginnt wieder die Erregung in der oben beschriebenen Weise. Die Pupillen reagieren gleichmässig und zeigen keine wesentlichen Veränderungen.

Um 12 Uhr 30 Min. beginnt das Tier sich zu erholen.

8. Versuch.

Bestimmung der Atmungsgrösse durch die Gasuhr.

Kaninchen 1500 g schwer.

Zeit	Atmungsgrösse	Bemerkungen
10 Uhr 07 Min.	520 ccm	
10 „ 20 „	500 „	0,02 Aribin
10 „ 21 „	730 „	
10 „ 25 „	580 „	0,02 Aribin
10 „ 27 „	700 „	
10 „ 30 „	570 „	ein kurzer klonisch-tonischer Krampfanfall
10 „ 35 „	1030 „	
10 „ 38 „	810 „	Dasselbe schwächer
10 „ 40 „	810 „	
10 „ 45 „	610 „	
10 „ 50 „	530 „	
10 „ 55 „	530 „	
11 „ — „	490 „	Der Versuch wird abgebrochen. Das Tier liegt in Krämpfen.

Es zeigte sich durch diesen Versuch, dass das Aribin in der angewandten Gabe nur eine geringe Wirkung auf das Atmungscentrum ausübt. Von weite-

ren Gaben wurde wegen der eintretenden Krämpfe abgesehen, denn Messungen der Atemgrösse an Tieren, die in Krämpfen liegen, sind absolut wertlos.

Die vorstehenden Versuche ergaben, dass das Aribin ein Krampfgift ist, dessen erregende Thätigkeit im Gehirn anfängt.

In der folgenden Untersuchung handelt es sich ebenfalls um ein Präparat, das im chemischen Laboratorium zu Göttingen dargestellt worden ist.

Von Professor Dr. *Wallach* in Göttingen wurden dem pharmakologischen Institut zwei neu hergestellte Körper zugesandt, mit der Bitte, sie auf ihr pharmakologisches Verhalten zu prüfen. Beide Körper, die unten näher beschrieben werden, wurden mehreren Tieren in verschiedenen Dosen appliciert, jedoch zeigte keines derselben merkbare Veränderungen. Wenn nun auch die Resultate der Untersuchung negativ ausgefallen sind, so hielten wir ihre Veröffentlichung dennoch nicht für unangebracht, da es doch von Interesse ist, zu sehen, wie indifferent derartige Körper sich verhalten. Ausserdem ist durch diese vorläufige Prüfung die Grundlage für spätere diesbezügliche Untersuchungen gegeben.

Ueber die Darstellungsweise und die Eigenschaften des genannten Körper sagt *Wallach* folgendes*):

Zu sehr bemerkenswerten Ergebnissen haben neue Oxydationsversuche in der Terpenreihe geführt.

Terpineol liefert bei gemässigter Oxydation mit Kaliumpermanganat so gut wie quantitativ eine Verbindung $C_{10}H_{20}O_3$. Diese Verbindung ist in Wasser leicht löslich, schmilzt bei 121—122°, siedet über 300° ohne wesentliche Zersetzung und muss als dreiatomiger

*) Nachrichten von der Gesellschaft der Wissensch. zu Göttingen 1893, Nr. 6.

Alkohol aufgefasst werden. Bei der Oxydation mit Chromsäure entsteht daraus eine neue, prachtvoll krystallisierte Verbindung der Formel $C_{10}H_{16}O_3$, dem Schmelzpunkt 62—63° und noch höherem Siedepunkt als die vorige. Die Verbindung ist vermutlich das zu der erst beschriebenen zugehörige Keton. Sie ist in Wasser schwerer löslich, löst sich aber leichter in Chloroform. Beide Verbindungen liefern, in alkalischer Lösung mit Brom behandelt, grosse Mengen von Bromkohlenstoff CBr_4.

Die Untersuchungen über *Wallach*'s dreiwertigen Alkohol sind die folgenden:

1. Versuch.

8./4. 1893. Ein kleines Kaninchen von 266 g erhält um 11 Uhr 0,1 : 1,0 Wasser subkutan injiciert. Da kein Erfolg sich bemerkbar macht, erhält es um 11 Uhr 50 Min. nochmals eine Injektion und zwar von 0,2 : 2,0 Wasser. Das Tier bleibt unverändert munter.

2. Versuch.

8./4. Ein kleiner Hund von 1500 g erhält eine subkutane Injektion um 11 Uhr 30 Min. von 0,2 in 2,0 Wasser. Da sich bis 11 Uhr 45 Min. keine Wirkung zeigt, so erhält das Tier nochmals dieselbe Dosis. Auch dieses bleibt ohne Erfolg.

3. Versuch.

10./4. Derselbe kleine Hund erhält 0,5 in 3,0 Wasser direkt in eine Fussvene. Es ist auch von dieser Gabe kein Einfluss zu bemerken.

Mit *Wallach*'s Keton wurden folgende Versuche angestellt:

5./4. 92. Es wird eine lauwarme 5 %ige Lösung (1 : 20) verwendet.

1. Versuch.

Muntere Temporaria erhält 11 Uhr 30 Min. 0,05 subkutan. Nach ungefähr einer Viertelstunde träge, später verträgt das Tier die Rückenlage. Atmung und Herzschlag dauern fort.

2. Versuch.

Ein zweiter Versuch wird in derselben Weise angestellt. Dieser verläuft ebenso, nur treten die Symptome rascher und in stärkerem Grade auf.

Vorübergehend krampfähnliche Bewegungen.

6./4. Beide Frösche leben noch, sind jedoch gelähmt.

7./4. Ebenso.

3. Versuch.

6./4. Ein grosses Kaninchen von 1400 g erhält um 10 Uhr 40 Min. 0,05 in 1,0 Wasser in eine Ohrvene injiciert.

11 Uhr 10 Min. Es läuft umher, frisst aber nicht.

11 Uhr 48 Min. erhält das Tier 0,1 in eine Ohrvene injiciert.

12 Uhr. Die Temperatur beträgt 38,6°.

Eine Wirkung ist nicht ersichtlich.

4. Versuch.

Ein kleines Kaninchen von 300 g erhält 0,1 in 2,0 Wasser subkutan am Rücken um 10 Uhr 40 Min.

Um 12 Uhr erhält es nochmals die gleiche Dosis.

Auch hier tritt keine Wirkung ein.

5. Versuch.

7./4. Ein 3 Wochen alter Hund von 1500 g erhält um 11 Uhr 10 Min. 0,1 in 2,0 lauen Wassers in eine Fussvene: Erfolglos.

12 Uhr 15 Min. 0,3 in 7,0 Wasser ebenfalls in eine Fussvene. Das Tier bleibt unverändert munter.

Ich wandte mich sodann zu der Untersuchung des Hydrazins, eines Körpers, der noch sehr wenig in bezug auf sein pharmakologisches Verhalten geprüft ist. Ueber das chemische Verhalten desselben seien einige Bemerkungen vorausgeschickt.

Das Hydrazin N_2H_4 hat die Konstitutionsformel $H_2N—NH_2$. Es steht somit zum Ammoniak NH_3 in demselben Verhältnis wie Aethan $CH_3—CH_3$ zu Methan CH_4. Durch Vertretung eines H-Atoms durch organische Reste entstehen die primären Hydrazine, als deren Hauptvertreter das Phenylhydrazin gilt.

Das Hydrazin selbst ist erst vor einigen Jahren von *Curtius* entdeckt worden; seine Bildungsweise und seine Eigenschaften haben *Curtius* und *Jay* ausführlich beschrieben *). Es entsteht aus den Diazoverbindungen der Fettreihe und zwar entweder durch Reduktion des Diazoessigäthers mit Zinkstaub und Eisessig oder durch Spaltung der Triazoessigsäure mit Mineralsäuren.

Hydrazin ist im freien Zustand nicht bekannt, sondern nur in Form seines Hydrats $N_2H_4H_2O$. Dies ist eine an der Luft rauchende, stark lichtbrechende Flüssigkeit, welche bei 119° unzersetzt siedet. Es schmeckt laugenartig und hinterlässt auf der Zunge ein brennendes Gefühl.

Die Absorptionsstreifen, die eine wässerige Blutlösung aufweist, verschwinden auf Zusatz von Hydrazinsalzlösung fast momentan und zwar ausserordentlich viel schneller als durch die entsprechende Menge Hydroxylaminsalz.

Hydrazinhydrat fällt alle leicht reducierbaren Metalle schon in der Kälte.

---

*) Journal für prakt. Chemie Bd. 39, pag. 27.

Hydrazinsulfat $\begin{matrix}NH_2\\|\\NH_2\end{matrix}$. H_2SO_4 krystallisiert wasserfrei in dicken glasglänzenden, optisch zweiachsigen Tafeln oder langen, dünnen Prismen, die in kaltem Wasser schwer, in heissem leicht löslich sind; sie sind unlöslich in Alkohol.

100 Teile Wasser von 22° lösen 3,033 Teile Hydrazinsulfat. Spez. Gew. 1,378. Es schmilzt bei 254° unter Gasentwickelung.

Als ich mich an die Bearbeitung dieses Gegenstandes begab, war es mir unbekannt, dass bereits einige wenige Versuche mit dem Präparate angestellt sind *). *Loew* experimentierte u. a. an einem Meerschweinchen und einem Kaninchen und fand, dass das Hydrazinsulfat ein echtes Krampfgift ist. Meine Versuche haben das im ganzen bestätigt. Es sind die folgenden:

1. Versuch.

Hier und in den folgenden Versuchen wurde Hydrazinsulfat in 2,5 %iger Lösung angewendet.

Ein halbwüchsiges Kaninchen von 400 g erhält 0,075 Hydrazinsulfat subkutan.

Die Injektion bleibt erfolglos.

2. Versuch.

Ein halbwüchsiges Kaninchen von 390 g erhält um 12 Uhr 30 Min. 0,125 Hydrazinsulfat subkutan.

Zeigt bis 1 Uhr nichts abnormes.

Der Tod erfolgte zwischen 1 und 2 Uhr. Sektionsbefund normal.

3. Versuch.

Ein halbwüchsiges Kaninchen von 390 g erhält um 11 Uhr 30 Min. 0,125 Hydrazinsulfat subkutan.

*) *O. Loew*, Berichte der deutschen chem. Gesellschaft 1890, pag. 132.

Kurz vor dem Tode, der um 12 Uhr erfolgte, zeigten sich Beschleunigung der Atmung und Krämpfe.

Sektionsbefund normal.

4. Versuch.

3./3. 93. Bestimmung der Atmungsgrösse durch die Gasuhr.

Kaninchen 1400 g schwer.

Es wurde eine 2,5 %ige Lösung des Hydrazinsulfats subkutan injiciert.

Zeit	Atmungsgrösse	Bemerkungen
11 Uhr 48 Min.	640 ccm	Im Verlauf einer Viertelstunde wurden 3 mal 0,125 Hydrazinsulfat = 0,375 injiciert, danach betrug die Atmung
12 „ — „	600 „	
12 „ 7 „	690 „	
12 „ 14 „	680 „	
12 „ 24 „	640 „	
12 „ 40 „	540 „	
12 „ 50 „	530 „	
1 „ — „	480 „	0,125 Hydrazinsulfat
1 „ 3 „	490 „	
1 „ 20 „	440 „	
1 „ 35 „	420 „	
1 „ 55 „	350 „	
2 „ 8 „	420 „	
2 „ 20 „	360 „	0,125 Hydrazinsulfat
2 „ 32 „	350 „	
2 „ 45 „	300 „	
3 „ 8 „	320 „	
3 „ 25 „	300 „	
3 „ 50 „	230 „	0,125 Hydrazinsulfat
4 „ — „	300 „	
4 „ 15 „	290 „	Von 4 Uhr 15 Min. bis 5 Uhr erhielt das Tier noch 3 mal 0,125 Hyd.
4 „ 30 „	300 „	
4 „ 40 „	180 „	
4 „ 55 „	160 „	
5 „ — „	40 „	

Das Tier verendet nach einigen Zuckungen.

Blut rot.

5. Versuch.

4./3. 93. Bestimmung der Atmungsgrösse durch die Gasuhr.

Kaninchen 1400 g schwer.

Es wurde eine 2,5 % ige Lösung des Hydrazinsulfats in die Jugularvene injiciert.

Zeit	Atmungsgrösse	Bemerkungen
3 Uhr 30 Min.	360 ccm	
3 „ 40 „	350 „	0,125 Hydrazinsulfat
3 „ 45 „	440 „	
3 „ 55 „	420 „	0,125 Hydrazinsulfat
4 „ — „	460 „	
4 „ 5 „	450 „	0,125 Hydrazinsulfat
4 „ 8 „	440 „	
4 „ 15 „	440 „	0,125 Hydrazinsulfat
4 „ 20 „	430 „	
4 „ 25 „	300 „	
4 „ 26 „	120 „	
4 „ 28 „	80 „	

Das Tier verendet. Blut rot.

6. Versuch.

14./3. 93. Blutdruckbestimmung.

Kaninchen 2300 g schwer.

Es wurde eine 2,5 % ige Lösung des Hydrazinsulfats in die Jugularis injiciert.

Zeit	Blutdruck	Bemerkungen
3 Uhr 59 Min.	126—130 ccm	
4 „ 10 „	120—130 „	0,125 Hydrazinsulfat
4 „ 14 „	122—130 „	
4 „ 17 „	124—128 „	
4 „ 20 „	120—126 „	0,125 Hydrazinsulfat
4 „ 23 „	122—126 „	
4 „ 26 „	120—126 „	
4 „ 30 „	110—118 „	0,125 Hydrazinsulfat
4 „ 33 „	114—118 „	
4 „ 36 „	110—116 „	
4 „ 45 „	100—108 „	
4 „ 47 „	102—108 „	0,125 Hydrazinsulfat
4 „ 50 „	100—108 „	
4 „ 54 „	98—104 „	Kurze Unruhe
4 „ 57 „	102—114 „	

Zeit	Blutdruck	Bemerkungen
5 Uhr — Min.	70—102 ccm	
5 „ 4 „	80—100 „	Kurze Unruhe
5 „ 5 „	92—126 „	
5 „ 6 „	100—126 „	0,125 Hydrazinsulfat
5 „ 8 „	100—126 „	
5 „ 10 „	70—120 „	Unruhe
5 „ 13 „	88—114 „	
5 „ 16 „	70—120 „	Konvulsionen
5 „ 19 „	84—94 „	
5 „ 28 „	80—90 „	
5 „ 31 „	78—90 „	
5 „ 32 „	60—80 „	0,125 Hydrazinsulfat
5 „ 35 „	80—90 „	
5 „ 40 „	58—66 „	Das Tier ist gelähmt, bleibt nach dem Losbinden ruhig liegen.
5 „ 46 „	40—48 „	
5 „ 53 „	20—34 „	

Tod um 6.15.

7. Versuch.

Junger Hund 2700 g schwer

bekam um 10 Uhr 15 Minuten 1,25 Hydrazinsulfat in 50,0 Wasser per os. Da er das Eingeführte rasch wieder erbrach, so wurde ihm um 11 Uhr 20 Min. 0,5 in warmem Wasser gelöst subkutan appliciert. Einige Krystalle blieben in der Spritze zurück, da der Körper in der Kälte rasch auskrystallisiert.

Um 11 Uhr 40 Min. zeigt sich heftige psychische Erregung: das Tier bellt und schreit fortwährend. Gleich darauf treten starke klonische Krämpfe ein, die sich über die ganze Muskulatur erstrecken und längere Zeit andauern.

Sodann läuft das Tier weg, fällt wieder um, erholt sich jedoch allmählich und bewegt sich in kriechender Stellung schnell hin und her.

11 Uhr 55 Min. Der Hund kauert am Boden nieder, läuft kleine Strecken, um dann wieder still zu sitzen. Die Atmung ist erschwert.

12 Uhr. Das Tier fällt zur Seite und verendet. Die Sektion ergab keine abnormen Befunde.

Versuchsergebnisse.

1. Versuch.

Ein halbwüchsiges Kaninchen zeigte nach subkutaner Injektion von 0,075 g einer 2,5 %igen Lösung nichts Abnormes.

2. Versuch.

Bei einem halbwüchsigen Kaninchen erfolgt nach Injektion von 0,125 g der Tod nach ungefähr einer Stunde, nachdem in der ersten halben Stunde keine abnormen Erscheinungen aufgetreten waren.

3. Versuch.

Ein halbwüchsiges Kaninchen zeigt nach Injektion von 0,125 g Hydrazinsulfat im Verlauf einer Stunde nichts Abnormes. Nur kurz vor dem Tode kurzer Krampf mit Beschleunigung der Atmung.

4. Versuch.

Ein ausgewachsenes Kaninchen erhält im Verlauf von 5 Stunden 9 Injectionen von je 0,125 g Hydrazinsulfat, ohne dass eine nennenswerte Steigerung der Atmungsgrösse sich an der Gasuhr zeigte. Die Atmung fiel allmählich ab bis zum Tode.

5. Versuch.

Ein Gasuhrversuch, bei dem die Lösung in die Jugularvene eingespritzt wurde, ergab zwar eine gewisse Steigerung der Atmungsgrösse, jedoch zeigte diese im ganzen abfallende Tendenz, namentlich trat der Tod ohne Respirationssteigerung ein.

6. Versuch.

Die Injection des Hydrazinsulfats in die Jugularvene vermag den Blutdruck nicht über die Norm zu erheben, vielmehr sinkt er nach mehreren Injektionen bis zum Tod allmählich ab. Das Tier zeigt ausgesprochene Lähmung.

Die Sektion ergab in allen Fällen normale Färbung des Blutes.

7. Versuch (siehe oben).

Das Hydrazinsulfat übt also in kleineren Gaben fast keinen Einfluss auf Blutdruck und Atmung aus; in grösseren Gaben dagegen ruft es heftige psychische Erregung und starke klonische Krämpfe hervor.

Nach Untersuchung des Hydrazins lag es nahe, sein bekanntestes Derivat, das Phenylhydrazin, zum Vergleich heranzuziehen. Dieser Körper ist zwar schon untersucht, jedoch schien es mir von Interesse zu sein, die Wirkungen der beiden verwandten Präparate in zwei ähnlich angestellten Versuchsreihen einander gegenüberzustellen.

Vorher möchte ich noch kurz die Ergebnisse der mir bekannt gewordenen Vorversuche anführen. *Hoppe-Seyler**) fand, dass Behandlung mit Phenylhydrazin dem Blut und dem Harn von Kaninchen Braunfärbung und dem letzteren noch reducierende Kraft verleihe. Die specielle spektroskopische Untersuchung ergab, dass Methämoglobin in dem braunen Blute nicht nachzuweisen war, da der Absorptionsstreifen im Rot fehlte. Vielmehr musste das Vorhandensein eines noch unbekannten Farbstoffs angenommen werden.

*) Zeitschr. für physiol. Chemie Bd. IX, pag 34.

Von der Verwandtschaft des Phenylhydrazins mit dem Antipyrin ausgehend, untersuchten *Filehne* und *Heinz* *) 14 Derivate des ersteren und fanden fieberherabsetzende Eigenschaften, dabei aber giftige Einwirkung auf das Blut. Diese nahm zwar mit der Anzahl durch organische Reste ersetzter H-Atome ab, war aber auch bei Derivaten ohne freies H-Atom noch nachweisbar, so dass die Präparate als Fiebermittel unbrauchbar erscheinen.

Es folgen nunmehr meine Versuche, welche die Hauptergebnisse der angeführten Vorversuche bestätigen:

1. Versuch.

Es wurde eine 10 %ige Lösung des essigsauren Phenylhydrazins subkutan injiciert.

Kaninchen 1400 g schwer

erhält um 4 Uhr 15 Min. 0,1 essigs. Phenylhydrazin, 4 Uhr 30 Min. dasselbe.

Es zeigt an diesem Tage nichts abnormes, wird während der Nacht isoliert gehalten und zeigt am folgenden Tage Lähmungserscheinungen und verlangsamte Atmung.

Der Harn ist dunkelbraunrot mit viel Eiweiss, ohne reducierende Substanzen.

Tod im Laufe des Abends.

2. Versuch.

Kaninchen 1380 g schwer

erhält von 4 Uhr 15 Min. bis 4 Uhr 40 Min. allmählich 0,5 essigs. Phenylhydrazin subkutan.

4 Uhr 40 Min. zeigt das Tier Beschleunigung der Atmung und des Herzschlages.

4 Uhr 50 Min. erhält es weitere 0,2 g. Darauf zeigt sich bald schwache Lähmung an den Extremitä-

*) Berl. med. Wochenschrift 1890, pag. 47.

ten, der Kopf sinkt zu Boden. Der Lidreflex ist noch vorhanden.

4 Uhr 57 Min. Das Tier bleibt auf der Seite liegen, die Atmung ist langsam; die Ohrvenen sind braun.

5 Uhr. Krampfhafte Atmung, mehrmaliges Schreien. Das Tier verendet, wie es scheint, infolge von Atmungslähmung.

Nach Eröffnung der Körperhöhlen erscheinen sämtliche Organe braun verfärbt (Hämoglobinzersetzung). Der Urin ist noch nicht verfärbt.

3. Versuch.

Es wurde eine 10 %ige Lösung des salzsauren Phenylhydrazins subkutan injiciert.

Kaninchen 1400 g schwer

erhält um 4 Uhr 30 Min. 0,2 salzs. Phenylhydrazin. Es zeigt bald Beschleunigung von Puls und Atmung. Letztere erfolgt öfter stossweise. Die Ohren sind heiss.

4 Uhr 40 Min. zeigen sich Lähmungserscheinungen: Das Tier liegt auf der Seite. Lidreflex noch vorhanden.

4 Uhr 50 Min. Braunfärbung der Ohrvenen. Atmung langsamer. Gelinde Krämpfe — Tod.

Die Eröffnung ergibt dieselbe Braunfärbung der innern Organe wie früher.

4. Versuch.

Kaninchen 1450 g schwer

erhält um 4 Uhr 30 Min. und 4 Uhr 40 Min. je 0,1 salzsaures Phenylhydrazin subkutan.

Das Tier zeigt bald Beschleunigung der Atmung.

Der Tod erfolgt um 10 Uhr Abends.

Die Sektion ergibt Braunfärbung des Blutes, auch der Harn ist dunkelbraunrot.

5. Versuch.

5./3. 93. Bestimmung der Atmungsgrösse durch die Gasuhr.

Kaninchen 1300 g schwer.

Es wurde eine 10 %ige Lösung des salzsauren Phenylhydrazins subkutan injiciert

Zeit	Atmungsgrösse	Bemerkungen
3 Uhr — Min.	400 ccm	
3 „ 15 „	410 „	0,3 salzsaures Phenylhydrazin
3 „ 17 „	620 „	
3 „ 25 „	540 „	Sehr beschleunigte, aber oberflächliche Atmung
3 „ 40 „	500 „	
3 „ 50 „	460 „	
4 „ — „	420 „	
4 „ 10 „	380 „	0,25 Phenylhydrazin
4 „ 15 „	420 „	
4 „ 20 „	460 „	Beschleunigte Atmung
4 „ 25 „	520 „	
4 „ 35 „	680 „	
4 „ 40 „	470 „	Die Atmung wird langsamer
4 „ 45 „	140 „	

4 Uhr 50 Min. verendet das Thier.

Das Blut und die inneren Organe sind chokoladenbraun.

6. Versuch.

6./3. 93. Bestimmung der Atmungsgrösse durch die Gasuhr.

Kaninchen 1300 g schwer.

Es wurde eine 10 %ige Lösung des salzsauren Phenylhydrazins subkutan injiciert.

Zeit	Atmungsgrösse	Bemerkungen
11 Uhr 15 Min.	450 ccm	55 Atemzüge in der Minute
11 „ 32 „	440 „	0,5 Phenylhydrazin
11 „ 35 „	460 „	Abwechselnd treten schnelle Atemzüge und Atemstillstand auf
11 „ 40 „	640 „	
11 „ 45 „	520 „	
11 „ 55 „	300 „	Die Atmung wird sehr schnell und oberflächlich. 150—180 Atemzüge
12 „ 05 „	310 „	
12 „ 15 „	380 „	

Zeit	Atmungsgrösse	Bemerkungen
12 Uhr 23 Min.	320 ccm	Die Atmung wird sehr langsam und tief. 20 Atemzüge
12 „ 35 „	360 „	12 Atemzüge
12 „ 45 „	340 „	6 Atemzüge

Das Tier verendet. Sektionsbefund wie oben.

7. Versuch.

Bestimmung der Atmungsgrösse durch die Gasuhr. Kaninchen 1600 g schwer.

Es wurde eine 10 %ige Lösung des salzsauren Phenylhydrazins in die Jugularvene injiciert.

Zeit	Atmungsgrösse	Bemerkungen
11 Uhr 30 Min.	530 ccm	
11 „ 50 „	500 „	0,1 salzs. Phenylhydr.
11 „ 53 „	740 „	
12 „ — „	620 „	
12 „ 12 „	640 „	
12 „ 30 „	600 „	0,1 salzs. Phenylhydr.
12 „ 33 „	700 „	
12 „ 40 „	630 „	
12 „ 50 „	500 „	
1 „ — „	480 „	0,15 salzs. Phenylhydr.
1 „ 2 „	470 „	
1 „ 18 „	460 „	
1 „ 25 „	450 „	

Das Tier verendet 1 Uhr 30 Min. Sektionsbefund wie oben.

Versuchsergebnisse

von Phenylhydrazin.

a) Essigsaures.

1. Versuch.

Ein ausgewachsenes Kaninchen zeigt nach Injektion von 0,2 g einer 10 %igen Lösung am folgenden Tage verlangsamte Atmung und Lähmungserscheinungen. Es verendet am Abend dieses Tages.

Der Harn ist dunkelbraunrot mit viel Eiweiss ohne reducierende Substanzen.

Das Blut ist braun verfärbt.

2. Versuch.

Die Injektion von essigsaurem Phenylhydrazin wirkt anfänglich beschleunigend auf Atmung und Herzschlag. Weitere Injektionen führen zu Lähmung. Der Tod tritt, wie es scheint, infolge von Lähmung der Atmung ein. Die Sektion ergibt Braunfärbung des Blutes und aller inneren Organe. Der Harn ist noch nicht verfärbt.

b) Salzsaures.

3. und 4. Versuch

bestätigen die Ergebnisse der beiden ersten Versuche.

5. Versuch.

Der Versuch mit der Gasuhr ergibt ebenfalls eine anfängliche Steigerung der Atmung, während dieselbe sich später sehr verlangsamt.

6. und 7. Versuch

bestätigen die vorhergegangenen.

Das Phenylhydrazin bewirkt also unter energischer Hämoglobinzersetzung anfänglich Erregung und Beschleunigung der Atmung, führt aber dann Verlangsamung derselben, Lähmung und Tod herbei.

Die chemische Verwandtschaft des Hydrazins mit dem Ammonium liess es wünschenswert erscheinen, die Sulfate beider Körper in der Wirkung auf das Tier mit einander zu vergleichen. Man konnte annehmen, dass dabei Uebereinstimmungen oder Unterschiede zutage treten würden, die auf die Beziehung zwischen

chemischer Konstitution und biologischer Wirkung ein Licht würfen.

Zu dem angegebenen Zweck stellte ich von beiden Körpern Lösungen her, deren Koncentrationsgrad den betreffenden Molekulargewichten proportional war. Die Berechnung ergab, dass einer 2,5 %igen Lösung des Hydrazinsulfates eine 2,6 %ige des Ammoniumsulfates entspricht.

Von zwei Kaninchen desselben Wurfes, die 1000 bezw. 950 g wogen, erhielt nun das eine (A) subkutane Injektionen von Hydrazinsulfat, das andere (B) solche von Ammoniumsulfat, und zwar zu gleicher Zeit und in gleichen Mengen, nämlich jedesmal 5 ccm der Lösung.

10 Uhr 20 Min. wurde die erste Injektion gemacht. Sie machte bei beiden Tieren keine Erscheinungen.

Die zweite Injektion, die um 10 Uhr 35 Min. appliciert wurde, rief bei Kaninchen A Pulsbeschleunigung und tiefere Atmung hervor. Die Atmung des anderen Kaninchens stieg an Zahl, ohne jedoch tiefer zu werden.

Nach der dritten Injektion, die nach einer halbstündigen Pause gegeben wurde, zeigte sich nunmehr die Wirkung des Hydrazinsulfates. Kaninchen A bekam einen unsicheren Gang, angestossen, bewegte es sich nur mühsam fort. Nach einiger Zeit liegt es flach mit gespreizten Beinen auf dem Bauch, den Kopf am Boden. Die Atmung ist sehr schwach und langsam. Die Pupille reagiert noch. 40 Minuten nach der dritten Injektion bleibt das Tier vorübergehend auf der Seite liegen. Der Tod tritt allmählich ein ohne besondere Erscheinungen (gegen 12 Uhr).

Kaninchen B wurde von dem Ammoniumsulfat nur wenig angegriffen und erholte sich bald wieder.

Aus diesem vergleichenden Versuch geht hervor, dass das Hydrazinsulfat bei weitem giftiger ist als das Ammoniumsulfat.

Die Tiere erhielten im ganzen nur geringe Mengen beider Substanzen. Das Hydrazinsulfat verhielt sich ebenso wie in den früheren Versuchen: Kleinere Gaben führen ohne besondere Erscheinungen allmählich zum Tode. Während nun für das Hydrazin schon nachgewiesen ist, dass grössere Gaben andere Wirkung (Krämpfe u. s. w.) hervorbringen, stellte ich die gleiche Thatsache für das Ammoniumsulfat fest. In kleineren Gaben fast wirkungslos, ruft es in grösseren starke Steigerung von Blutdruck und Atmung hervor. Das zeigen folgende Versuche:

1. Versuch.

Bestimmung der Atmungsgrösse durch die Gasuhr.
Kaninchen 1400 g schwer.

Es wurde eine 10 %ige Lösung in die Jugularvene injiciert.

Zeit	Atmungsgrösse	Bemerkungen
5 Uhr 10 Min.	520 ccm	
5 „ 25 „	510 „	0,2 Ammoniumsulfat
5 „ 28 „	620 „	
5 „ 45 „	530 „	0,2 Ammoniumsulfat
5 „ 48 „	770 „	
5 „ 52 „	650 „	
6 „ — „	570 „	0,1 Ammoniumsulfat
6 „ 3 „	900 „	
6 „ 10 „	930 „	Tiefe Atemzüge
6 „ 20 „	870 „	
6 „ 35 „	820 „	
6 „ 50 „	780 „	0,1 Ammoniumsulfat
6 „ 53 „	1180 „	
7 „ 10 „	840 „	0,2 Ammoniumsulfat
7 „ 13 „	900 „	
7 „ 20 „	820 „	0,1 Ammoniumsulfat

Das Tier verendete kurz nachher.

2. Versuch.

Bestimmung der Atmungsgrösse durch die Gasuhr.

Kaninchen 1350 g schwer.

Es wurde eine 10 %ige Lösung in die Jugularvene injiciert.

Zeit	Atmungsgrösse	Bemerkungen
11 Uhr — Min.	420 ccm	
11 „ 15 „	410 „	0,2 Ammoniumsulfat
11 „ 17 „	640 „	
11 „ 22 „	500 „	
11 „ 30 „	500 „	0,2 Ammoniumsulfat
11 „ 33 „	780 „	
11 „ 40 „	660 „	
11 „ 50 „	580 „	0,1 Ammoniumsulfat
11 „ 53 „	1360 „	
12 „ 5 „	1460 „	
12 „ 14 „	1170 „	
12 „ 25 „	840 „	
12 „ 35 „	680 „	0,1 Ammoniumsulfat
12 „ 38 „	820 „	
12 „ 55 „	760 „	
1 „ 5 „	750 „	0,2 Ammoniumsulfat
1 „ 10 „	780 „	
1 „ 22 „	800 „	0,2 Ammoniumsulfat
1 „ 28 „	1340 „	
1 „ 40 „	1120 „	
1 „ 45 „	980 „	0,1 Ammoniumsulfat
1 „ 50 „	80 „	

Das Tier verendet. Sektionsbefund normal.

3. Versuch.

13./3. 93. Blutdruckbestimmung.

Kaninchen 2050 g schwer.

Es wurde eine 10 %ige Lösung subkutan injiciert.

Zeit	Blutdruck	Bemerkungen
10 Uhr 50 Min.	102—106 mm	
11 „ 5 „	100—106 „	0,5 Ammoniumsulfat
11 „ 8 „	102—106 „	
11 „ 13 „	100—106 „	0,5 Ammoniumsulfat
11 „ 16 „	102—108 „	
11 „ 26 „	102—110 „	
11 „ 29 „	120—130 „	

Zeit	Blutdruck	Bemerkungen
11 Uhr 32 Min.	126—140 mm	
11 „ 39 „	136—158 „	
11 „ 40 „	120—140 „	Tiefe Atemzüge
11 „ 43 „	114—128 „	Pupille reagiert schlecht
11 „ 44 „	88—100 „	
11 „ 45 „	68—70 „	

Das Tier verendet.

Versuchsergebnisse.

1. Versuch.

Das Ammoniumsulfat führt zu einer intensiven Steigung der Atmungsgrösse.

2. Versuch

bestätigt den ersten Versuch.

3. Versuch

ergibt eine ähnlich intensive Steigerung des Blutdrucks.

In den angewandten Gaben führt das Präparat also unter starker Steigerung der Atmung und des Blutdrucks zum Tode. Krämpfe treten dabei nicht auf. Ebensowenig ist eine Veränderung des Blutes zu konstatieren.

Zum Schluss führe ich noch einen Versuch mit einem neuerdings hergestellten Körper, dem Agathin, an.

J. Roos hat ein Präparat hergestellt, das er Agathin nennt. Es ist ein weisses Krystallmehl, geschmack- und geruchfrei, in Wasser kaum löslich, etwas löslich in alkalischem Seifenwasser. Das Präparat ist Salicyl-*a*-Methylphenylhydrazon (durch Kondensation von Salicylaldehyd mit *a*-Methylphenylhydrazin gewonnen). $C_6H_4OH.CH <> N.N.(CH_3)C_6H_5$. Es ist bereits ärztlich geprüft worden. In Frankreich angestellte Versuche haben eine schmerzstillende Wirkung bei neuriti-

schen Prozessen und bei rheumatischen Affektionen der Muskeln, Gelenke und Sehnen ergeben und zudem noch, was wohl von besonderer Bedeutung ist, festgestellt, dass das Agathin selbst bei längerem Gebrauch keine üblen Nebenwirkungen verursacht. Ebenfalls empfiehlt Dr. *Rosenbaum* das Präparat auf Grund seiner heilenden Wirkung bei Ischias, rheumatischen und neuralgischen Affektionen, die jeder anderweitigen Behandlung trotzten. Er hat die diesbezüglichen Fälle in einer Mittheilung zusammengestellt.*)

Zu gänzlich anderem Resultat gelangt Dr. *Ilberg*, Assistenzarzt in der *Gerhardt*'schen Klinik**). Er verwirft nach 16 Versuchen das Agathin sowohl als Antineuralgicum wie als Antirheumaticum, da es nicht nur unwirksam sei, sondern auch noch lästige Nebenwirkungen habe.

Es schien gleichwohl von Interesse, das Präparat am Tier zu prüfen. Ich gab deshalb einem jungen Hund von 1650 g innerhalb $^3/_4$ Stunden 2 g sehr fein zerriebenes Agathin mit etwas Seifenwasser emulgiert in den leeren Magen. Das Tier zeigte auf diese, im Verhältnis zu seinem Körpergewicht sehr starke Gabe nicht das geringste abweichende Verhalten; nicht einmal der Appetit war gestört und auch in den folgenden Tagen blieb das Tier ganz gesund.

Das Agathin ist also keinenfalls zu den giftigen Substanzen zu rechnen, und Versuche damit am Menschen dürften deshalb gefahrlos sein.

---

*) Deutsche Medicinalzeitung 1892 No. 50.

**) Deutsche med. Wochenschrift 1893 No. 5, pag. 119.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, *Walter Georg Esch*, evangelischer Confession, Sohn des Pfarrers *Hermann Esch*, am 13. Mai 1871 zu Roggendorf, Regierungs-Bezirk Aachen. Meine wissenschaftliche Vorbildung erhielt ich auf der höheren Bürgerschule zu Bendorf am Rhein und auf dem Gymnasium zu Coblenz. Letzteres verliess ich Michaelis 1889 mit dem Zeugnis der Reife. Die ersten vier medicinischen Semester verbrachte ich in Marburg, wo ich im August 1891 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im Wintersemester 1891/92 begab ich mich zur Fortsetzung meiner Studien nach Berlin, im Sommersemester 1892 nach Bonn, woselbst ich das Examen rigorosum am 19. Mai 1893 bestand.

Während dieser Zeit waren meine akademischen Lehrer die Herren Professoren und Docenten:

In Marburg: *Gasser, Goebel, Greeff, Kohl, Külz, Melde, Strahl, Wagener, Zincke.*

In Berlin: *Busch, Gusserow, Jolly, Klemperer, Leyden, Preyer, v. Treitschke.*

In Bonn: *Binz, Doutrelepont, Eigenbrodt, Geppert, Koester, Pelman, Saemisch, Schultze, Trendelenburg, Ungar, Veit, Witzel.*

Allen diesen hochverehrten Herren statte ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank ab.

Zu besonderem Danke bin ich Herrn Geh.-Rat Professor Dr. *Binz* verpflichtet für die Ueberweisung des Themas, sowie für die überaus freundliche Unterstützung, die er mir bei der Anfertigung dieser Arbeit zu Teil werden liess. Ebenso statte ich Herrn Professor Dr. *Geppert* und Herrn Dr. *Klingemann* für ihre bereitwillige Unterstützung meinen herzlichsten Dank ab.